

# Etiologia și mecanismul patogenetic al encefalopatiei hipoxice ischemice neonatale

## *Etiology and pathogenic mechanism of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*

A. Milulescu,  
S. Vlădăreanu,  
R. Vlădăreanu

Disciplina  
Obstetrică-Ginecologie  
și Neonatologie,  
Spitalul Universitar  
de Urgență Elias,  
UMF „Carol Davila”,  
București

Correspondență:  
Dr. Amelia Milulescu,  
e-mail: amelia.milulescu@  
gmail.com

### Abstract

Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is the leading cause of disability and infant mortality through its consequences on the central nervous system. It is defined by neurological damage occurred in the newborn due to hypoxia and cerebral ischemia secondary to fetal acute or chronic distress. Most cases of neonatal encephalopathy have their antecedents in the prenatal period. It is unknown if neonatal encephalopathy is the result of a single insult (hypoxia-ischemia), multiple insults (infection and hypoxia-ischemia), or combinations of acute or chronic conditions. Approximately 70 percent of neonatal encephalopathy are associated with events dated before the onset of labor. Among the antepartum factors there are maternal, placental and fetal factors. The strongest risk factor is represented by intrauterine growth restriction.

**Keywords:** neonatal encephalopathy, risk factors, hypoxia

### Rezumat

Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală (EHIP) constituie cea mai importantă cauză de invaliditate și mortalitate infantilă, prin consecințele sale asupra sistemului nervos central<sup>(1)</sup>. Se definește prin leziuni neurologice apărute la nou-născut ca urmare a hipoxiei și ischemiei cerebrale secundare suferinței fetale cronice sau acute. Cele mai multe cazuri de encefalopatie neonatală își au originea în perioada prenatală. Nu se cunoaște cu exactitate dacă ea apare ca rezultat al unei singure injurii (hipoxic-ischemice), mai multor injurii (infecții plus hipoxie-ischemie) sau unor combinații de defecțiuni acute sau cronice. Aproximativ 70% dintre cazurile de encefalopatie neonatală sunt asociate cu evenimente apărute înainte de debutul travaliului. Printre factorii antepartum ce duc la apariția encefalopatiei hipoxic-ischemice se regăsesc factori maternali, factori ce țin de făt și factori ce țin de placentă.

**Cuvinte-cheie:** encefalopatie neonatală, hipoxie, factori de risc

## Introducere

Nelson și Leviton definesc encefalopatia neonatală ca fiind un sindrom cu afectarea funcției neurologice în primele zile de viață la copilul la termen, ce se manifestă prin dificultatea de a iniția sau a menține respirația, afectarea reflexelor și a tonusului muscular, niveluri de conștiență anormale și uneori convulsii<sup>(2)</sup>.

Când encefalopatia neonatală apare indiscutabil din cauza leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice, este potrivit să se folosească termenul de encefalopatie hipoxic-ischemică<sup>(3)</sup>.

Se estimează că aproximativ 2-4% dintre nou-născuții la termen prezintă un episod de hipoxie în timpul travaliului sau imediat după și un procent și mai mare de nou-născuți prematuri sunt expuși unui risc și mai mare, din cauza instabilității cardiopulmonare, autoreglării labile a fluxului sanguin cerebral și tulburărilor metabolice. Injuriile postnatale ce pot determina leziuni hipoxic-ischemice apar doar în 10% din cazuri.

## Factori de risc

Studiul populațional cu cea mai mare sensibilitate efectuat de Badawi a evaluat factorii de risc și a comparat 164 de copii cu encefalopatie neonatală cu 400 de cazuri

de control, copii născuți la termen. Acesta a identificat o serie de factori de risc antepartum, ce pot fi grupați în 3 categorii:

1. Factori maternali, printre care se numără gravide cu un istoric familial de boli neurologice, cu boli ale tiroidei, diabet zaharat matern.
2. Factori ce țin de placentă, *abruptio placentae*, placentă praevia, preeclampsie severă.

3. Factori fetalii, prin restricția de creștere intrauterină. S-a constatat că o dispensarizare insuficientă a sarcinii este un factor semnificativ asociat cu EHI.

În ceea ce privește complicațiile intrapartum, preeclampsia maternă asociată cu sindromul HELLP, prolapsul cordonului ombilical și dezlipirea de placentă s-au dovedit a fi riscuri asociate asfixiei perinatale<sup>(4)</sup>.

Printre factorii neonatali s-a demonstrat o asociere între sexul masculin și EHI, fapt observat în mai multe studii. Copiii de sex masculin sunt extrem de vulnerabili la orice factor de amenințare, cum ar fi creșterea riscului de sepsis, hiperreactivitate bronșică, atopie și mortalitate<sup>(5)</sup>.

În plus, diferite studii au demonstrat o legătură între vârsta gestațională (în special sarcinile depășite) și EHI; acest lucru ar putea fi asociat cu o insuficiență uteroplacentară<sup>(6)</sup>.

Studii recente s-au concentrat asupra utilității scorului Apgar pentru imediata evaluarea a nou-născuților. S-a sugerat că scorul Apgar este învechit și că funcția sa de predicție a fost slăbită în mod considerabil ca marker de sensibilitate pentru asfizia neonatală. Unul dintre factorii ce au contribuit la această concluzie a fost faptul că majoritatea copiilor cu paralizie cerebrală nu au avut un scor Apgar mic<sup>(7)</sup>.

Etiologia, precum și momentul în care debutează encefalopatia hipoxic-ischemică sunt încă două subiecte controversate.

Studii mai vechi sugerează că principalele cauze ce determină EHI sunt doar cele antepartum, însă aceste studii s-au bazat pe definiții vaste ale encefalopatiei și au luat în considerare și nou-născuții cu anomalii genetice sau congenitale.

Studii actuale susțin că atunci când criteriile de definiție ale encefalopatiei hipoxic-ischemice sunt mai stricte și sunt susținute prin neuroimagică, decisivi sunt factorii ce survin intrapartum<sup>(8)</sup>.

## Fiziopatologie

Principalul mecanism patogenic ce stă la baza neuropatologiilor atribuite hipoxiei ischemice intrapartum este reprezentat de afectarea fluxului sanguin cerebral, care apare ca o consecință a întreruperii fluxului sanguin placentar și schimbului de gaze; este adesea menționat ca „asfixie” sau acidemie fetală severă, cu un pH arterial fetal  $\leq 7$ <sup>(9)</sup>.

La nivel celular, reducerea fluxului sanguin cerebral și livrarea de oxigen inițiază o cascadă de evenimente biochimice. Depleția de oxigen blochează fosforilarea oxidativă și de aici rezultă un metabolism anaerob, acesta fiind ineficient din punct de vedere energetic, având ca rezultate: (1) epuizarea rapidă a rezervelor de fosfat, inclusiv a adenozin-trifosfatului, (2) acumularea de acid lactic și (3) incapacitatea de a menține funcțiile celulare<sup>(10)</sup>.

Eșecul pompei de ioni rezultă în acumularea intracelulară de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  și apă (edem citotoxic). Depolarizarea membranelor are ca rezultat o eliberare de neurotransmițători excitatori și în mod specific de glutamat de la terminațiile axonale. Glutamatul activează apoi receptori specifici de suprafață celulară care rezultă într-un aflux de

$\text{Na}^+$  și  $\text{Ca}^{++}$  în neuroni postsinaptici. Efectul combinat al eșecului energetic celular, acidoza, eliberarea de glutamat, acumularea intracelulară de  $\text{Ca}^{++}$ , peroxidarea lipidelor, neurotoxicitatea nitric-oxid servesc pentru a perturba componentele esențiale ale celulei, care conduc în final la moarte celulară<sup>(11)</sup>.

Injuria cerebrală rezultă din hipoxie și ischemie. Modificarea fluxului sanguin cerebral indus de asfixie este principala modificare postasfixică. Fluxul sanguin cerebral normal variază între 80 și 100 ml/100 g țesut/minut și depinde de: cantitatea de sânge pompată de inimă, diferența de presiune între arterele și venele cerebrale și de rezistența vasculară a vaselor implicate. Ca urmare a apariției asfixiei, debitul cardiac este redistribuit compensator, apărând astfel creșterea fluxului sanguin cerebral. Relația dintre presiunea de perfuzie cerebrală și fluxul sanguin cerebral se face pe baza principiului autoreglării. Pe măsură ce hipoxia persistă, mecanismul de autoreglare nu mai este eficient, de aici rezultă scăderea debitului cardiac, cu hipotensiune arterială sistemică și scăderea fluxului cerebral, cu leziuni cerebrale<sup>(12)</sup>.

Scopurile managementului unui nou-născut care a suferit o injurie hipoxic-ischemică și prezintă un risc de evoluție a injuriei cerebrale ar trebui să includă: 1. identificarea timpurie a nou-născuților cu risc; 2. tratament de susținere pentru a facilita o perfuzie adecvată; 3. luarea în considerare a unor intervenții pentru ameliorarea proceselor lezionale cerebrale în curs de desfășurare.

## Concluzii

Encefalopatia neonatală este terminologia care descrie disfuncții ale sistemului nervos central în perioada neonatală. Poate rezulta dintr-o mare varietate de condiții, dar de multe ori rămâne inexplicabilă. Leziunile hipoxic-ischemice reprezintă doar unul dintre o serie de factori ce contribuie la dezvoltarea encefalopatiei neonatale.

Lanțul causal al evenimentelor ce conduc la EHI este complex, multifactorial și departe de a fi complet înțeles. Diverse ipoteze referitoare la factorii de risc au fost generate de studii epidemiologice anterioare. Aceste studii au peste un deceniu și au existat schimbări substanțiale în practica clinică. Există o necesitate clară a unor noi studii pentru o mai bună anticipare și prevenție. ■

## Bibliografie

- Borg E. et al. Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss. An overview. *Scandinavian Audiology*; 1997, V.26, Nr.2, pp.77-91; Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F. et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*; 2003, pp. 361:736; Popescu V. *Neurologie pediatrică*. București, 2004, pp. 445-498.
- Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. Leviton, Alan et al. *Pediatric Neurology*, Volume 8, Issue 2, 85-90.
- Why the term neonatal encephalopathy should be preferred over neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Leviton Alan et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 28, Issue 3, 176-180.
- Prabulos AM, Philipson EH. Umbilical cord prolapse. Is the time from diagnosis to delivery critical? *J Reprod Med* 1998; 43: 129-32.
- Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wategrove S, Ritter M, et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 557-61.
- Sitthivudhhi Futrakul MD, MSc\*, Pramote Praisuwanana MD\*, Pimolrat Thaitumyanon MD\*, Risk Factors for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Asphyxiated Newborn Infants, *J Med Assoc Thai* Vol. 89 No. 3 2006.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981; 68: 36-44.
- PEDIATRICS Vol. 132 No. 4 October 1, 2013 ; pp. e952 -e959 (doi: 10.1542/peds.2013-0511).
- Perلمان JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics*.1997;99:851-859.
- Wyatt JS, Edwards AD, Azzopardi D, Reynolds EOR. Magnetic resonance and near infrared spectroscopy for investigation of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Arch Dis Child*.1989;64 (7 Spec No):953-963.
- Grow J, Barks DE. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol*.2002;29 :585-602.
- Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 1981;98:112-7; MacDonald HM, Mulligan JC, Allen AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. I. Relationship of obstetric and neonatal complications to neonatal mortality in 38,405 consecutive deliveries. *J Pediatr* 1980;96:898-902.